



TRABALHO FINAL DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Utilização da fidaxomicina na terapêutica da Infeção por *Clostridium difficile* no Centro Hospitalar Lisboa Norte de 2013 a 2015

JOANA ISABEL SILVA MARQUES

ORIENTAÇÃO CIENTÍFICA: DRA. CARLA MIMOSO SANTOS

LISBOA, HOSPITAL DE SANTA MARIA

CLINICA UNIVERSITÁRIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

DIRETORA: PROF. DOUTORA EMÍLIA VALADAS

ANO LETIVO 2015/2016

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob orientação científica da Dra. Carla Mimoso Santos, Assistente Convidada de Infecçiology na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, dirigida pela Prof. Doutora Emília Valadas.

Declaração

Declaro que este trabalho resulta da minha investigação pessoal e independente e que o seu conteúdo é original, estando as fontes consultadas devidamente identificadas na bibliografia.

Agradecimentos

O primeiro agradecimento terá que ser dirigido à Dra. Carla Mimoso Santos, por ter aceitado ser minha orientadora e se ter aventurado comigo na realização deste trabalho. Agradeço-lhe pela sua paciência, apoio, conselhos e, principalmente, pela sua dedicação e disponibilidade. O seu entusiasmo contagiante e perseverança para conseguir o impossível, apesar de todos os seus compromissos profissionais, foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Deixo o meu agradecimento também ao Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo das Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA) do Centro Hospitalar Lisboa Norte pela disponibilização dos dados necessários à elaboração desta tese.

À Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias também o meu obrigado pela oportunidade da realização deste trabalho e por me auxiliar na resolução de problemas.

Finalmente, um muito obrigado aos meus amigos e à minha família por me terem apoiado ao longo da concretização do sonho de ser médica.

Lista de abreviaturas

ACG – American College of Gastroenterology

ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde

bid – duas vezes ao dia

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infection

GCL-PPCIRA – Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo das Infecções e Resistência aos Antimicrobianos

ICD – Infecção por *Clostridium difficile*

PO – *per os*

qid – quatro vezes ao dia

tid – três vezes ao dia

Índice de ilustrações

Figuras

Figura 1 – Fatores que contribuem para a progressão para doença assintomática ou sintomática após aquisição de estirpe toxicogénica de *Clostridium difficile*. 4

Figura 2 – Algoritmo de interpretação dos resultados dos testes de diagnóstico laboratorial de ICD. 7

Tabelas

Tabela 1 – Comparação de vantagens e desvantagens dos diferentes testes laboratoriais de diagnóstico utilizados para deteção de ICD. 6

Tabela 2 – Critérios de classificação da gravidade da ICD. 8

Tabela 3 – Recomendações de antibioterapia para tratamento de ICD, segundo a classificação da gravidade. 10

Tabela 4 - Tratamento recomendado para ICD recorrente 11

Gráficos

Gráfico 1 – Frequência de testes diagnósticos compatíveis com ICD, por anos (2013 a 2015), no CHLN. 15

Gráfico 2 – Distribuição dos indivíduos por igual número de testes para ICD positiva ou possível versus igual número de testes para ICD positiva, de 2013 a 2015, no CHLN. 16

Gráfico 3 - Percentagem de indivíduos por número de testes diagnósticos compatíveis com ICD positiva ou possível, de 2013 a 2015, no CHLN. 16

Gráfico 4 - Percentagem de indivíduos por número de testes diagnósticos compatíveis com ICD positiva, de 2013 a 2015, no CHLN. 17

Gráfico 5 – Frequência de comorbilidades presentes nos doentes que realizaram fidaxomicina para tratamento da ICD, de 2013 a 2015, no CHLN. 18

Gráfico 6 – Frequência de utilização de antibioterapia por classe de antibiótico, nos três meses anteriores ao tratamento da ICD com fidaxomicina, de 2013 a 2015, no CHLN. 18

Gráfico 7 – Número de episódios de ICD prévios à realização de fidaxomicina para tratamento da ICD, de 2013 a 2015, no CHLN. 19

Gráfico 8 – Frequência de utilização de antibioterapia, por classe de antibióticos, concomitante à realização de fidaxomicina para tratamento de ICD, de 2013 a 2015, no CHLN. 19

Gráfico 9 – Evolução clínica após tratamento com fidaxomicina para ICD, de 2013 a 2015, no CHLN. 20

Índice

Declaração.....	ii
Agradecimentos	iii
Lista de abreviaturas	iv
Índice de ilustrações.....	v
Figuras	v
Tabelas	v
Gráficos	v
Resumo.....	1
Abstract	2
Introdução.....	3
Fisiopatologia	3
Fatores de risco	5
Diagnóstico.....	5
Gravidade	7
Tratamento.....	8
Primeiro episódio	9
ICD recorrente	10
Alternativas terapêuticas	12
Contextualização e Objetivos.....	13
Material e Métodos.....	14
Resultados	15
Discussão e Conclusões	21
Bibliografia	23
Anexos.....	26
Anexo A	26

Resumo

A infeção por *Clostridium difficile* apresenta uma incidência crescente e uma elevada percentagem de recorrência que levou à investigação de novas estratégias terapêuticas. A fidaxomicina é um macrólido de reduzido espectro de ação que foi introduzido recentemente no mercado e cujos estudos apontam para a redução da recorrência da infeção associada à sua utilização. **Objetivo:** caracterizar a população que realizou fidaxomicina no Centro Hospitalar Lisboa Norte, rever os motivos que levaram à realização deste fármaco bem como a resposta a este tratamento, no período de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2015. **Métodos:** análise retrospectiva dos casos em que foi realizada fidaxomicina, seguida de análise descritiva dos resultados. **Resultados:** foram detetados 274 testes de diagnóstico compatíveis com infeção por *C. difficile* positiva no período compreendido entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015 no Centro Hospitalar Lisboa Norte. A incidência média de infeção por *C. difficile* neste período foi de $22,0 \pm 1,7/10000$ internamentos, considerando apenas os testes diagnósticos que indicam ICD positiva ($24,4/10000$ internamentos em 2013, $21,2/10000$ internamentos em 2014 e $20,2/10000$ internamentos em 2015). Quanto à recorrência, foram detetados 39 indivíduos (18,1%) com uma ou mais recorrências. A utilização da fidaxomicina ocorreu em 12 casos, tendo-se analisado nove. Verificou-se que população em estudo apresentava múltiplas comorbilidades (incluindo imunossupressão em metade dos doentes) e todos realizaram antibioterapia prévia à infeção por *C. difficile*. A utilização de fidaxomicina deveu-se a ausência de resposta ao tratamento em três casos (correspondentes aos três casos de utilização de fidaxomicina em primeiro episódio) e nos restantes seis casos por recorrência múltipla (todos realizaram vancomicina em pulsos em episódio prévio). Relativamente à evolução clínica, 44% (n=4) dos doentes ficaram livres de doença (três casos eram segunda recorrência e um caso quinta recorrência). Em 33% houve recorrência da infeção e 22% faleceram (outro motivo que não infeção por *C. difficile*). **Conclusões:** apesar do reduzido número de utilizações deste fármaco, é necessário salientar o bom resultado da sua utilização em segundas recorrências. A realização de mais estudos é necessária para obter dados relativamente aos benefícios e custo-efetividade das várias opções terapêuticas para o tratamento da infeção por *C. difficile* que permitam esclarecer o seu melhor posicionamento nos algoritmos de tratamento desta infeção, nomeadamente em episódios de recorrência, em doentes com fatores de risco ou com necessidade de manter antibioterapia concomitante por outro motivo.

Palavras-chave: Infeção por *Clostridium difficile*, fidaxomicina, ICD recorrente, Portugal.

Abstract

Clostridium difficile infection exhibits an alarming increase in incidence and a great percentage of recurrence that leads to the investigation of new therapeutic strategies. Fidaxomicin is a narrow spectrum macrolide that was introduced recently in the market and whose studies have revealed a reduction of recurrent infection associated to its use. **Objective:** characterize the population treated with fidaxomicin at Centro Hospitalar Lisboa Norte, review the reasons that led to the use of this drug as well as the response to this treatment in the period between January of 2013 and December of 2015. **Methods:** retrospective analysis of the cases where fidaxomicin was applied, followed by a description of the results. **Results:** From January of 2013 to December 2015, were detected 274 diagnostic tests compatible with positive *C. difficile* infection at Centro Hospitalar Lisboa Norte. The average incidence of *C. difficile* infection in this period was $22,0 \pm 1,7/10000$ internments, based on diagnostic tests that indicate positive *C. difficile* infection (24,4/10000 internments in 2013, 21,2/10000 internments in 2014 and 20,2/10000 internments in 2015). Concerning the recurrence, 39 people (18,1%) were detected with one or more recurrences. Fidaxomicin was used in 12 cases, and nine of those were subject to investigation. It was seen that the population in study had multiple comorbidities (including immunosuppression in half of patients) and all of them had used antibiotics previously to *C. difficile* infection. Fidaxomicin was used due to lack of response for other treatment in three cases (corresponding to three cases of fidaxomicina use in first episode) and multiple recurrence in the remaining six cases (all performed pulsed vancomycin in a previous episode). Related to clinical course, it was documented that 44% (n=4) of the patients get disease free (three cases were second recurrence and one case fifth recurrence). In 33% there was recurrence of the infection and 22% passed away (other reason that wasn't *C. difficile* infection). **Conclusions:** Despite the low number of utilizations of this drug, it is important to highlight the good result of its use in second recurrence. Further studies are needed in order to get to know all the benefits and cost-effectiveness of all therapeutic options for *C. difficile* infection treatment in order to clarify their best position on treatment algorithms, namely its utilization in recurrence episodes, on patients with risk factors or when there is need in keeping concomitant antibiotics for other reason.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, fidaxomicin, recurrent CDI, Portugal.

Introdução

Clostridium difficile é um bacilo Gram positivo, anaeróbio obrigatório, produtor de esporos. A sua transmissão é fecal-oral, associando-se ao contacto com outros pacientes, equipamentos contaminados ou através dos profissionais de saúde¹⁻³.

A infeção por *Clostridium difficile* (ICD) é a principal causa de diarreia em meio hospitalar, ocorrendo principalmente associada aos cuidados de saúde, apesar do número crescente de casos de ICD com origem na comunidade. Desde 2000 vários estudos epidemiológicos documentam um aumento significativo da incidência e da gravidade e taxas de recorrência em várias áreas do globo. As taxas de recorrência atingem os 15-30% após o tratamento da ICD pelo que constituiu uma das principais preocupações relativas a esta infeção. Acresce a esta problemática a elevada morbilidade que a mesma condiciona, assim como a mortalidade que ronda os 0,8 a 21%³⁻⁸.

Os estudos sobre ICD realizados em Portugal apesar de escassos, permitem identificar um aumento da incidência. Num estudo realizado no Hospital de Santa Maria entre 2000 e 2007 verificou-se uma incidência anual média de 3,71 em 10.000 internamentos, sendo que se assistiu a um aumento progressivo da incidência ao longo dos anos e em 2007 houve um aumento exponencial para 15,41 em 10,000 internamentos⁹. A nível Europeu, o *European Centre for Disease Prevention and Control* identificou uma incidência anual média de ICD nos anos de 2011 e 2012 de 16,4/10.000 internamentos, apesar de se verificar uma grande heterogeneidade na incidência dos países analisados¹⁰.

Fisiopatologia

Após a sobrevivência dos esporos à passagem pelo trato gastrointestinal e chegados ao cólon, apenas ocorre infeção quando a flora comensal se apresenta alterada o que permite a colonização do cólon pelo agente, a sua replicação e adesão ao epitélio⁵.

A produção de toxinas por *C. difficile* é a principal causa de virulência deste microrganismo. A sua ação leva a uma alteração da glicosilação da glicose trifosfato das proteínas Rho o que causa uma alteração da forma e adesão celular com consequente disrupção da mucosa e perda da sua função protetora. Ocorre ainda apoptose e necrose epitelial o que contribui para a resposta inflamatória existente na ICD^{1-3,5}.

A ICD depende da ocorrência de três eventos: (1) exposição a antibióticos, (2) contacto com *C. difficile* toxicogénico e, finalmente, a (3) existência de uma resposta imune inadequada^{1,2}.

A exposição a antibióticos constitui o fator mais importante para o desenvolvimento de ICD ao comprometer a flora cólica, sendo detetada exposição antibiótica prévia em 50 a 80% dos casos⁵. A exposição antibiótica associa-se a 60% de risco aumentado para ICD¹¹. Vários estudos indicam que existem classes antibióticas mais associadas a ICD, nomeadamente

as cefalosporinas (excluindo as de primeira geração), ampicilina, clindamicina, fluoroquinolonas e com menor risco para a classe das penicilinas, sendo este padrão compatível com estudos realizados em Portugal^{1,9-15}. No que diz respeito aos aminoglicosídeos, tetraciclina e macrólidos a associação ainda não é clara¹¹. No entanto, todos os antibióticos (incluindo os utilizados no tratamento de ICD) apresentam potencial risco para ICD. Verifica-se que há risco de ICD apenas com a administração de um ciclo de antibioterapia, sendo o risco superior quando ocorrem exposições múltiplas ou no caso de tratamentos prolongados².

A resposta imune humoral é essencial na patogénese da ICD uma vez que a produção de anticorpos antitoxinas determina se o doente se torna ou não sintomático. Apesar da resposta humoral ainda não constituir um fator preditivo de risco de recorrência, vários estudos indicam que o aumento dos anticorpos se associa a menor risco de doença recorrente. Doentes com compromisso da imunidade devido a doença de base ou a realizar tratamento imunossupressivo podem estar em maior risco de ICD recorrente⁵.

A presença de *C. difficile* nas fezes pode ocorrer em pessoas sintomáticas ou assintomáticas (**Figura 1**). Cerca de 2-3% dos adultos saudáveis encontram-se colonizados por esta bactéria, sendo que o número de colonizações aumenta para 7-40% nos doentes admitidos em meio hospitalar e para valores superiores a 70% em doentes residentes em ambiente associados a cuidados de saúde^{3,4,16}.

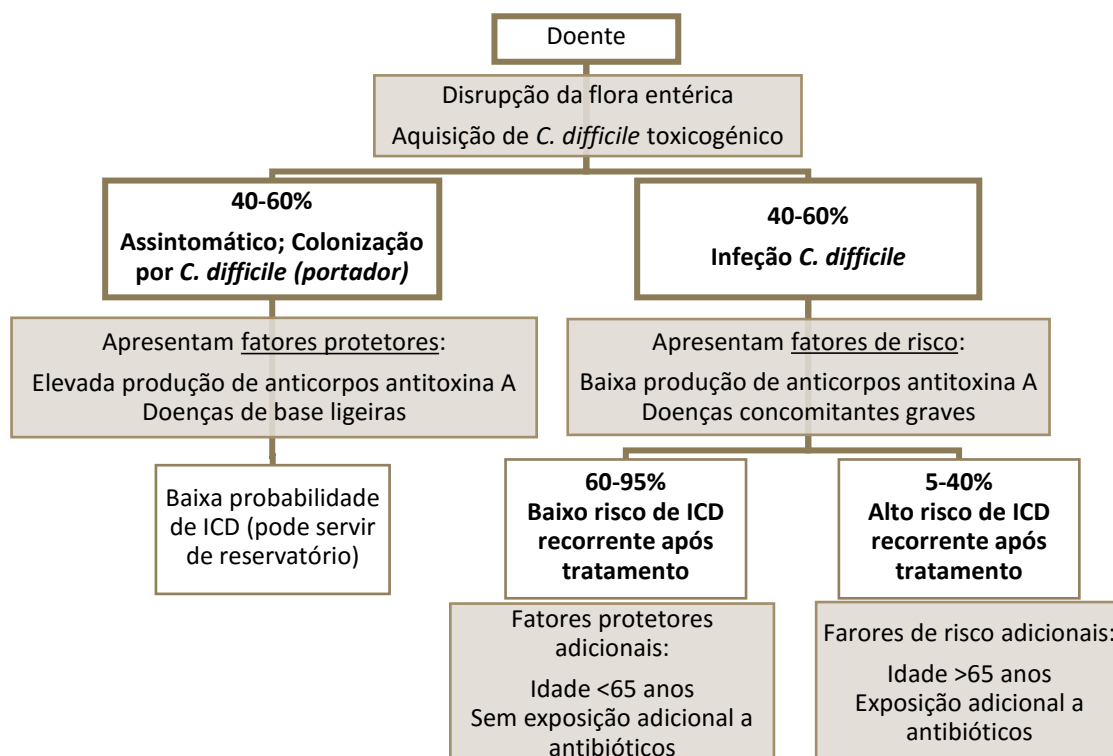


Figura 1 – Fatores que contribuem para a progressão para doença assintomática ou sintomática após aquisição de estirpe toxicogénica de *Clostridium difficile*.

(Adaptado de: Owens, Jr. RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:S19-S31)

Fatores de risco

São vários os fatores de risco associados à emergência de ICD, nomeadamente: (1) terapêutica com antibiótico nos últimos 3 meses, (2) idade superior a 65 anos, (3) existência de doenças concomitantes, incluindo imunossupressão, (4) internamento hospitalar prolongado, sendo que quanto maior a sua duração maior a probabilidade de contacto com o microrganismo, (5) cirurgia gastrointestinal prévia, (6) alimentação entérica e (7) utilização de antiácidos e inibidores da bomba de prótons. Os estudos realizados relativamente aos antiácidos e inibidores da bomba de prótons apresentam resultados contraditórios, assumindo uma maior relevância quando a exposição a antibióticos é mínima^{2,5,10,15-17}.

Foram ainda identificados alguns fatores preditivos de recorrência, ou seja, que indicam uma maior probabilidade de episódios futuros no mesmo doente, sendo estes: (1) idade superior a 75 anos, (2) número de dejeções não moldadas superior ou igual a 10, (3) creatinina sérica superior ou igual a 1,2mg/dL, (4) manutenção de antibióticos, (5) o prolongamento do tempo de internamento hospitalar e (6) imunossupressão. De salientar que a existência de episódio prévio de ICD aumenta o risco de recorrência (risco superior quanto maior o número de recorrências)^{5,7,8,18}.

Diagnóstico

O diagnóstico da infeção por *C. difficile* é baseado na presença de um de dois critérios: (1) combinação de sinais e sintomas compatível com ICD, confirmado microbiologicamente pela deteção de toxina ou de *C. difficile* produtor de toxinas nas fezes na ausência de outra causa aparente; ou (2) identificação por via endoscópica de achados que demonstrem colite pseudomembranosa¹⁹.

A ICD tem um grande espectro de apresentação: desde o portador assintomático, à diarreia moderada autolimitada até à colite pseudomembranosa fulminante, megacólon tóxico e mesmo a morte. No entanto, o quadro clínico típico é dado pela presença de diarreia (três ou mais dejeções de fezes não moldadas em 24 horas num período superior a 2 dias)⁵.

Uma vez que ICD é uma doença mediada por toxinas, apenas *C. difficile* produtor das mesmas é capaz de causar doença. Desta forma, a maioria dos testes de diagnóstico envolvem a deteção destas toxinas. Existem múltiplos testes diagnósticos que se encontram sumarizados na Tabela 1. Destaca-se como teste de referência para o diagnóstico a cultura citotóxica, apesar da sua baixa utilização na prática corrente devido ao tempo necessário até ao diagnósticos e à complexidade da técnica².

Tabela 1 – Comparação de vantagens e desvantagens dos diferentes testes laboratoriais de diagnóstico utilizados para detecção de ICD.

Teste diagnóstico	Vantagens	Desvantagens	Observações
Teste da Glutamato desidrogenase	Custo reduzido Resultado rápido Boa sensibilidade Bom valor preditivo negativo	Especificidade muito baixa Requer a utilização de um teste de segunda linha	Todas as estirpes de <i>C. difficile</i> produzem glutamato desidrogenase em quantidade superior à de toxinas. Dado o seu alto valor preditivo negativo a sua não detecção indica ausência de ICD.
Deteção de toxinas por imunoensaio	Custo reduzido Resultado rápido	Sensibilidade muito baixa Baixa especificidade	Permite a deteção de toxinas A e B causadoras de infeção.
Cultura (citotóxica) toxigénica	Sensibilidade excelente Boa especificidade	Requer 3-4 dias para resultado Técnicas culturais difíceis	É um método cultural que deteta <i>C. difficile</i> e demonstra a produção de toxinas. Considerado o <i>gold standard</i> para o diagnóstico de ICD, no entanto pouco utilizado.
Teste de citotoxicidade	Boa sensibilidade	Requer 2 dias para resultado Requer capacidade de cultura de células	Permite a deteção do efeito citopático das toxinas em culturas celulares, sendo considerado teste de referência para o diagnóstico apesar de ser menos sensível que a cultura toxigénica.
Amplificação de ácidos nucleicos (incluindo reação de cadeia de polimerase)	Sensibilidade excelente Especificidade excelente Resultado rápido	Custo elevado	Permite identificar se a estirpe é portadora dos genes das toxinas, não dando informação sobre a sua produção.

(Adaptado de: Apic. Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. USA; 2013. http://apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/59397fc6-3f90-43d1-9325-e8be75d86888/File/2013CDiffFinal.pdf.)

O diagnóstico laboratorial atualmente mais utilizado recorre a algoritmos de dois níveis, os quais se associam a uma maior precisão. Este algoritmo inclui a deteção nas fezes de antigénio glutamato desidrogenase e de toxinas A e/ou B por imunoensaio. O resultado combinado dos dois testes permite estratificar os resultados em três categorias: infeção por *C. difficile* positiva, infeção por *C. difficile* possível e infeção por *C. difficile* negativa (Figura 2). Nos casos de ICD possível poderão ser utilizados outros testes confirmatórios, tais como amplificação de ácidos nucleicos^{4,19,20}.

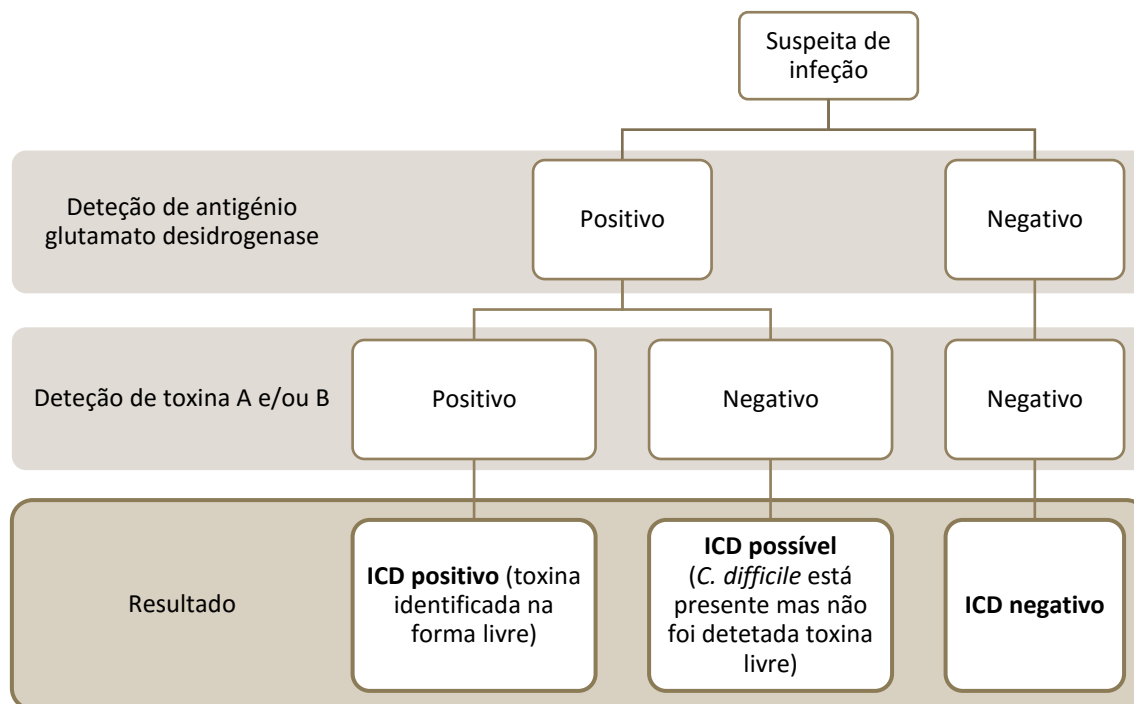


Figura 2 – Algoritmo de interpretação dos resultados dos testes de diagnóstico laboratorial de ICD.
(Adaptado de: Planche TD, Davies K a., Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: A prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:936-45)

Os testes laboratoriais não devem ser realizados após a cura. Cerca de 50% dos doentes ainda apresentam microrganismo e toxinas após cessar a diarreia, no entanto, a obtenção de um resultado positivo após a conclusão do tratamento não tem impacto na estratégia a aplicar nem dá informação relativamente à recorrência^{1,20}.

O exame endoscópico (colonoscopia ou sigmoidoscopia) pode ser um método fácil de utilizar e que fornece um diagnóstico rápido em doentes graves, nomeadamente com a identificação de pseudomembranas. No entanto, apenas 50% dos doentes apresenta achados endoscópicos pelo que a inexistência de alterações endoscópicas não exclui o diagnóstico¹. O recurso a tomografia computadorizada abdominal e pélvica é recomendada nos doentes com ICD grave e complicada uma vez que permite averiguar a extensão da doença²⁰.

Gravidade

A classificação da gravidade da doença divide-se em três categorias tal como é evidenciado na Tabela 2: ligeira a moderada, grave e grave e complicada. Esta classificação apoia-se em critérios clínicos e laboratoriais^{15,20}.

Tabela 2 – Critérios de classificação da gravidade da ICD.

Gravidade	Critérios
Ligeira a Moderada	Diarreia acompanhada de outros sintomas, não cumprindo critérios de ICD grave.
Grave	<p>ICD que apresenta pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contagem de leucócitos ≥ 15.000 células/mm³ ▪ Creatinina sérica $\geq 1,5$mg/dL ▪ Albumina sérica < 3g/dL ▪ Rigidez abdominal <p>(sem critérios de doença grave e complicada)</p>
Grave e complicada	<p>ICD que apresenta um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Necessidade de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos ▪ Hipotensão com ou sem necessidade de recurso a vasopressores ▪ Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ▪ Ileus ou distensão abdominal significativa ▪ Alteração do estado de consciência ▪ Contagem de leucócitos ≥ 35.000 células/mm³ ou < 2.000 células/mm³ ▪ Lactatos séricos $> 2,2$mmol/L ▪ Falência de órgão

(Adaptado de: Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98)

Tratamento

Quando há suspeita de infecção por *C. difficile* devem adotar-se algumas medidas gerais, tais como: (1) suspensão de antibióticos em curso (exceto se absolutamente indicado), sendo que em 15-23% dos casos há melhoria clínica apenas com esta medida, (2) hidratação, (3) eviçãõ de agentes antiperistálticos (uma vez que o seu uso pode mascarar os sintomas ou precipitar doença complicada) e (4) eviçãõ de agentes opióides^{1,19,20}.

De acordo com as orientações mais recentes existem várias opções terapêuticas que podem ser consideradas no tratamento da ICD incluindo: antibioterapia, imunoterapia, probióticos e transplante fecal. As linhas orientadoras que agora se apresentam indicam que a escolha do tratamento depende da gravidade da doença^{5,19,20}.

Atualmente, os antibióticos utilizados para o tratamento da ICD são o metronidazol, a vancomicina e a fidaxomicina, devendo sempre preferir-se a via de administração oral. Este último (aprovado em 2011) pertence à classe dos macrólidos e apresenta uma ação bactericida sobre *C. difficile* por inibição da síntese de proteica (interfere com a formação de complexos da polimerase DNA-RNA antes da iniciação da transcrição). A sua ação é tempo-dependente e não concentração-dependente. Além disso é o único antibiótico que inibe a esporulação. O seu espectro de ação muito reduzido confere a este antibiótico a capacidade de eliminar *C. difficile*

com a manutenção da integridade do restante microbioma. A principal barreira à sua utilização atual prende-se com os elevados custos inerentes^{19,21,22}.

As principais linhas orientadoras atualmente aceites são da *American College of Gastroenterology* (ACG)²⁰, publicadas em 2013 e da *European Society of Clinical Microbiology and Infection* (ESCMID)¹⁹, publicadas em 2014.

Primeiro episódio

O tratamento a adotar na presença de num primeiro episódio de ICD deverá ser orientado pela gravidade da doença. Na Tabela 3 encontra-se sumariado o tratamento recomendado^{17,19,20}.

Nos casos de **ICD ligeira a moderada** poderá ser considerada apenas a suspensão de antibioterapia em curso. Poderá ainda ser utilizada a vancomicina ou o metronidazol, sendo que está comprovada a superioridade da vancomicina (melhores resultados na resolução e menor tempo no desaparecimento de sintomatologia). No entanto, devido ao menor custo associado à utilização do metronidazol o mesmo continua a ser recomendado nestes casos. A ausência de resposta após 5 a 7 dias de terapêutica com o metronidazol ou o aparecimento de sinais ou sintomas de doença grave deve levar à escalada terapêutica para vancomicina oral. Segundo as normas da ESCMID poderá ainda ponderar-se a utilização de fidaxomicina^{17,19,20,23}.

Nos casos de **ICD grave** é importante garantir o início do tratamento de suporte (fluidoterapia, correção de eletrólitos e profilaxia de tromboembolismo). Além disso, deve privilegiar-se a alimentação oral ou entérica (na ausência de ileus ou distensão abdominal significativa). A instituição de antibioterapia deve ser tão precoce como possível, preferindo-se a utilização de vancomicina, a qual se mostrou superior ao metronidazol. A fidaxomicina mostrou-se não inferior à vancomicina para a cura inicial de ICD, constituindo uma alternativa terapêutica válida^{19,20,24}.

Finalmente, na **ICD grave e complicada** deve ser avaliada a existência de distensão abdominal e de toxicidade sistémica. Nestes casos, poderá ser utilizada vancomicina isolada ou antibioterapia dupla com vancomicina e metronidazol (pode ser recomendada a administração retal de vancomicina). Na presença de toxicidade sistémica, peritonite ou megacólon tóxico e perfuração do cólon a intervenção cirúrgica é o tratamento de eleição^{19,20}.

Tabela 3 – Recomendações de antibioterapia para tratamento de ICD, segundo a classificação da gravidade.

Gravidade	Guidelines ACG	Guidelines ESCMID
Ligeira a moderada	Metronidazol (500mg PO <i>tid</i> , 10 dias) <i>Se não for possível tomar ou na ausência de melhoria após 5-7 dias:</i> - Vancomicina 125mg PO <i>qid</i> , 10 dias	Metronidazol (500mg PO <i>tid</i> , 10 dias) <u>Alternativas:</u> - Vancomicina (125mg PO <i>qid</i> , 10 dias) - Fidaxomicina (200mg PO <i>bid</i> , 10 dias)
Grave	Vancomicina (125mg PO, <i>qid</i> , 10 dias)	Vancomicina (125mg PO, <i>qid</i> , 10 dias) <u>Alternativa:</u> - Fidaxomicina (200mg PO <i>bid</i> , 10 dias)
Grave e complicada	Vancomicina (500mg PO <i>qid</i>) e Metronidazol (500mg IV <i>tid</i>), 10 dias <i>Se ileus, megacólon tóxico ou distensão abdominal significativa:</i> - Adicionar vancomicina (500mg em 500ml de soro, administração retal <i>qid</i>)	Vancomicina (125mg PO, <i>qid</i> , 10 dias) <u>Alternativa:</u> - Fidaxomicina (200mg PO <i>bid</i> , 10 dias)

ACG – American College of Gastroenterology, *bid* – duas vezes ao dia, ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infection, PO – *per os*, *qid* – quatro vezes ao dia; *tid* – três vezes ao dia.

(Baseado em: Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98. e Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1-26.)

ICD recorrente

Até ao momento ainda não existem ensaios clínicos aleatorizados específicos para a ICD recorrente, pelo que o tratamento destes ainda não se encontra bem estabelecido. Atualmente, a doença recorrente é uma das principais preocupações quando nos referimos à ICD, dado que se assiste a taxas de recorrência crescentes. Desta forma, assume crescente importância a perceção da taxa de recorrência associada aos vários antibióticos para o tratamento da ICD. Estudos indicam que a vancomicina é superior ao metronidazol na manutenção de uma resposta clínica sustentada (menor taxa de recorrência) pelo que se recomenda a utilização de vancomicina em doentes com fatores de risco de recorrência no episódio de infeção primária^{5,20}.

Nos episódios de recorrência, após a administração do ciclo de 10 dias de vancomicina, é recomendada a administração de vancomicina em pulsos o que corresponde a 125mg de 3 em 3 dias durante 30 dias. Esta forma de administração apresenta ainda reduzida evidência relativamente à sua utilização, sendo que alguns estudos evidenciaram uma maior eficácia e menor recorrência quando comparado com a administração de 10 dias^{19,20,25-27}.

Acredita-se que a fidaxomicina apresente um papel particularmente útil na ICD recorrente pela sua capacidade de inibir a produção de toxinas e de reduzir a esporulação, aliada a um espectro de ação mais estreito (com menor efeito sobre o microbioma). Deste modo, a utilização de fidaxomicina no primeiro episódio de doença tem evidenciado um menor risco de recorrência comparativamente à vancomicina^{5,28,29}.

Os estudos comparativos realizados entre fidaxomicina e vancomicina comprovaram a existência de uma taxa de recorrência inferior e taxa de cura sustentada superior com significância estatística quando foi realizado o tratamento do primeiro episódio com fidaxomicina. Quando analisados os subgrupos verificou-se que a taxa de recorrência era significativamente mais reduzida, favorecendo a fidaxomicina, independentemente da gravidade se se tratasse de infeção primária; já a taxa de cura só apresenta significância estatística que favorece a fidaxomicina no subgrupo de ICD ligeira a moderada. Apesar destes resultados a fidaxomicina apresenta ainda custos avultados pelo que a sua utilização permanece para casos selecionados^{5,8,30,31}.

A antibióterapia a realizar na **doença recorrente** depende igualmente da gravidade da doença. As duas linhas orientadoras já mencionadas apresentam recomendações distintas, tal como se pode verificar na **Tabela 4**. Nas recomendações da ACG a abordagem de um primeiro episódio poderá ser realizada com o mesmo antibiótico utilizado no primeiro episódio, sendo que na doença grave apenas se deve utilizar vancomicina; a segunda recorrência deve ser tratada com vancomicina em pulsos; na presença de recorrências múltiplas após realização de vancomicina em pulsos deve considerar-se o transplante fecal; não se considera a administração de fidaxomicina²⁰. Segundo a ESCMID, a vancomicina e a fidaxomicina constituem alternativas a utilizar em casos de primeira recorrência ligeira a moderada; o regime de administração de vancomicina em pulsos bem como a fidaxomicina estão recomendados na recorrência múltipla assim como o transplante fecal¹⁹.

Tabela 4 - Tratamento recomendado para ICD recorrente

	Guidelines ACG	Guidelines ESCMID
Primeira recorrência	<i>Pode ser utilizado o mesmo tratamento do primeiro episódio.</i> - Metronidazol (500mg PO <i>tid</i> , 10 dias) - Vancomicina (125mg PO, <i>qid</i> , 10 dias)	- Vancomicina (125mg PO <i>qid</i> , 10 dias) - Fidaxomicina (200mg PO <i>bid</i> , 10 dias)
Segunda recorrência	- Vancomicina (125mg PO <i>qid</i> , 10 dias seguido de vancomicina 125mg PO, de 3 em 3 dias, 30 dias)	- Vancomicina (125mg PO <i>qid</i> , 10 dias, seguido de vancomicina 125mg PO, de 3 em 3 dias, 30 dias) - Fidaxomicina (200mg PO <i>bid</i> , 10 dias)
Terceira recorrência	Vancomicina + Transplante fecal¹	Vancomicina + Transplante fecal¹

¹ - Não disponível em Portugal.

ACG – *American College of Gastroenterology*, *bid* – duas vezes ao dia, ESCMID - *European Society of Clinical Microbiology and Infection*, PO – *per os*, *qid* – quatro vezes ao dia; *tid* – três vezes ao dia.

(Baseado em: Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98. e Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1-26.)

Alternativas terapêuticas

Existem ainda outras alternativas terapêuticas que também se encontram em estudo e que poderão complementar a terapêutica antibiótica. Em primeiro lugar, é importante ressaltar a importância da terapêutica cirúrgica em casos de doença grave e complicada, em casos de perfuração do cólon ou na presença de toxicidade sistêmica e deterioração clínica apesar da instituição de antibioterapia¹⁹.

A utilização de probióticos é utilizada com o objetivo de promover o crescimento do microbioma saudável e prevenir o crescimento de microrganismos indesejados. A evidência que suporta a utilização de probióticos é ainda escassa, sendo que apenas um estudo mostrou que a utilização de probióticos (contendo *S. boulardii*) poderia ser útil como terapêutica adjuvante à antibioterapia^{20,25,26}.

A evidência para a utilização de imunoglobulinas na ICD recorrente é fraca, no entanto esta terapêutica encontra-se sob investigação. Os níveis baixos de IgG total e, em particular de IgG anti-toxina A, têm sido demonstrados como fator de risco para o desenvolvimento de ICD grave ou recorrente. A administração de antiglobulinas poderá ser útil nos doentes com hipogamaglobulinemia no entanto a sua administração a todos os doentes para o tratamento e prevenção de ICD ainda não apresenta evidência que suporte a sua utilização^{20,25,26}.

O transplante fecal (com fezes de dador) fornece um microbioma intestinal completo, recuperando a ecologia normal. É uma opção importante principalmente na presença de recorrências múltiplas, sendo que apresenta uma eficácia superior à administração de vancomicina isolada. Existem várias vias de administração sendo que a administração por colonoscopia é aquela que apresenta melhores resultados. Este tratamento ainda não se encontra disponível em Portugal^{22,25,26,32-34}.

Contextualização e Objetivos

O Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) constitui o principal centro de referência hospitalar português. A existência de linhas orientadoras heterogéneas relativamente ao tratamento da infeção por *Clostridium difficile* e a introdução de novos fármacos como a fidaxomicina no mercado levou à atualização das recomendações relativamente ao tratamento da ICD pelo Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo das Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA) do Centro Hospitalar Lisboa Norte (ver Anexo A).

Pela sua recente introdução no mercado e custos avultados inerentes à sua utilização, a escolha da fidaxomicina para o tratamento da ICD carece de aprovação pelo GCL-PPCIRA.

Com este trabalho pretende-se fornecer informação atualizada relativamente à infeção por *C. difficile*, nomeadamente no que diz respeito à sua incidência e taxa de recorrência. Além disso, pretende-se caracterizar a população que terá realizado a fidaxomicina neste hospital, quais os motivos que levaram à sua utilização e qual a resposta deste fármaco no tratamento da doença.

Material e Métodos

A pesquisa foi realizada retrospectivamente e de forma transversal no período decorrido entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015 relativa à utilização da fidaxomicina no tratamento da infeção por *Clostridium difficile* em doentes internados no Centro Hospitalar Lisboa Norte.

Os doentes que realizaram este tratamento foram identificados pelo GCL-PPCIRA do CHLN, tendo sido os dados clínicos e laboratoriais fornecidos à autora já anonimizados. Constituíram critérios de inclusão todos os doentes que realizaram antibioterapia com fidaxomicina para o tratamento da infeção por *C. difficile*. Foram considerados critérios de exclusão a impossibilidade da obtenção de dados clínicos relativos à gravidade e evolução da doença.

Foi construída uma base de dados que incluiu: dados demográficos (nomeadamente sexo e idade), fatores de risco para a doença (tais como comorbilidades, internamentos prévios ou antibioterapia realizada), número prévio de ICD, a gravidade da doença, a existência de antibioterapia concomitante ao tratamento da ICD, os tratamentos realizados para episódios de ICD prévios bem como a evolução clínica.

Complementar a esta análise, foram identificados todos os casos de ICD entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015. Os mesmos foram identificados pelo GCL-PPCIRA tendo por base o resultado do teste diagnóstico (ICD positivo ou ICD possível).

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa Microsoft Excel® 2010 (Microsoft Corporation).

Resultados

A análise de todos os testes realizados no período compreendido entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015 revelou 274 casos de ICD positivo (**Gráfico 1**). Considerou-se como ICD positivo aquele em que houve positividade para o teste do glutamato desidrogenase concomitante com a deteção de toxinas ou teste cultural positivo. Se forem considerados além dos anteriores, também os testes positivos para pesquisa de genes de toxinas (ICD possível) o número sobe para 377 casos no mesmo período.

Dados disponibilizados pelo GCL-PPCIRA revelam que o número de internamentos no Centro Hospital Lisboa Norte foi de 44604, 40534 e 39079 nos anos 2013, 2014 e 2015 respetivamente. Deste modo, a incidência de ICD média no período de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2015 foi de $22,0 \pm 1,7/10000$ internamentos, considerando apenas os testes diagnósticos que indicam ICD positiva. Analisando individualmente cada ano, verificou-se que em 2013 a incidência foi de $24,4/10000$ internamentos, em 2014 de $21,2/10000$ internamentos e em 2015 de $20,2/10000$ internamentos.

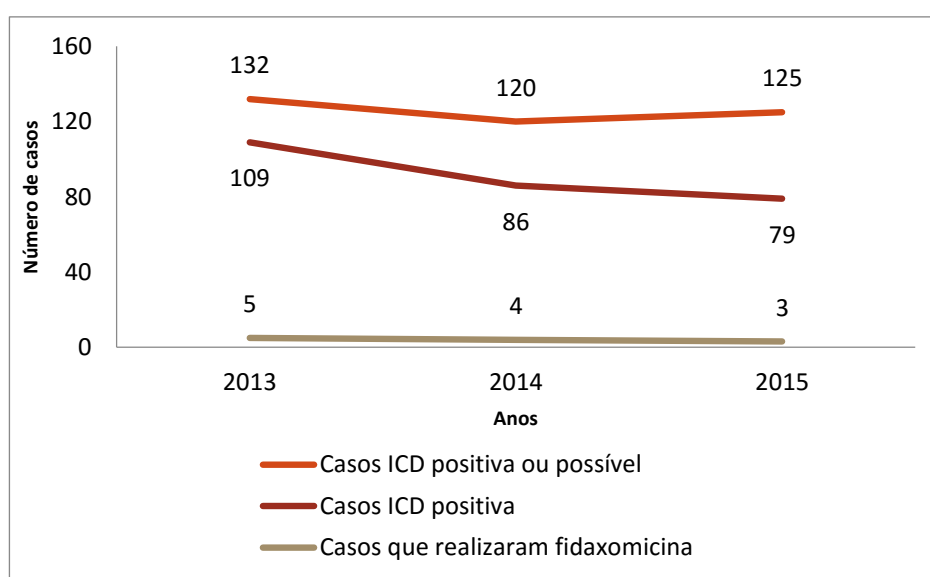


Gráfico 1 – Frequência de testes diagnósticos compatíveis com ICD, por anos (2013 a 2015), no CHLN.

Foi avaliada a recorrência no mesmo indivíduo desta mesma população tendo por base o resultado dos testes de diagnóstico, no período de 2013 a 2015 (**Gráfico 2**). De modo a avaliar o impacto que os testes de pesquisa de genes de toxinas (ICD possível) têm na recorrência, encontra-se representada a frequência de indivíduos por número de testes que revelaram ICD positiva ou possível versus ICD positiva para o mesmo indivíduo. Ou seja, no **Gráfico 2** a vermelho estão representados os indivíduos que têm igual número de testes para ICD positiva ou possível. Excluindo os testes que revelaram ICD possível, representa-se a laranja, os indivíduos por número de testes para ICD positiva.

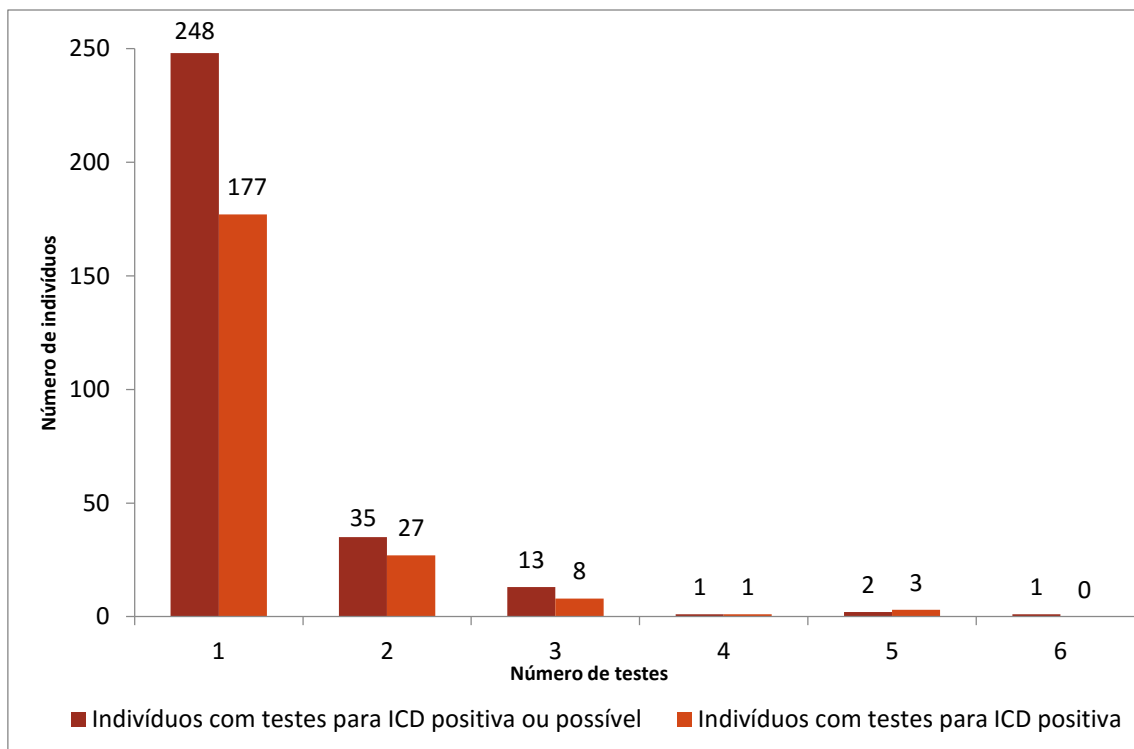


Gráfico 2 – Distribuição dos indivíduos por igual número de testes para ICD positiva ou possível versus igual número de testes para ICD positiva, de 2013 a 2015, no CHLN.

Em termos percentuais, verifica-se uma taxa de doença recorrente semelhante quando avaliados apenas os testes compatíveis com ICD positiva (18,1%) quando comparado com a avaliação de testes positivos e possíveis (17,3%) (**Gráfico 3** e **Gráfico 4**).

Analisando o número de recorrências com testes de diagnóstico que revelaram ICD positiva e possível (**Gráfico 3**) verifica-se que 82,7% (n=248) dos indivíduos apresentaram apenas um episódio de ICD, em 11,7% (n=35) apresentam um episódio de recorrência e 5,7% (n=17) duas recorrências ou mais, dos quais 13 apresentaram 2ª recorrência, um com 3ª recorrência, dois com 4ª recorrência e apenas um com 5ª recorrência.

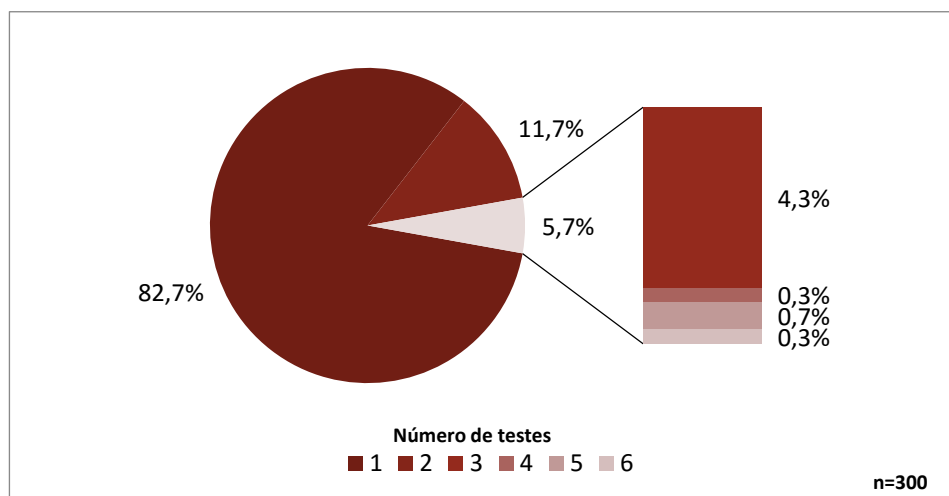


Gráfico 3 - Percentagem de indivíduos por número de testes diagnósticos compatíveis com ICD positiva ou possível, de 2013 a 2015, no CHLN.

Ao excluir os testes compatíveis com ICD possível, e analisando apenas os testes de diagnóstico que revelaram ICD positiva (**Gráfico 4**) verificou-se que 81,9% dos indivíduos (n=177) apresentaram apenas um episódio de ICD, 12,5% (n=27) com uma recorrência e 5,6% (n=12) com dois ou mais episódios de recorrência, sendo que oito apresentaram 2ª recorrência, um apresentou 3ª recorrência e três com 4ª recorrência).

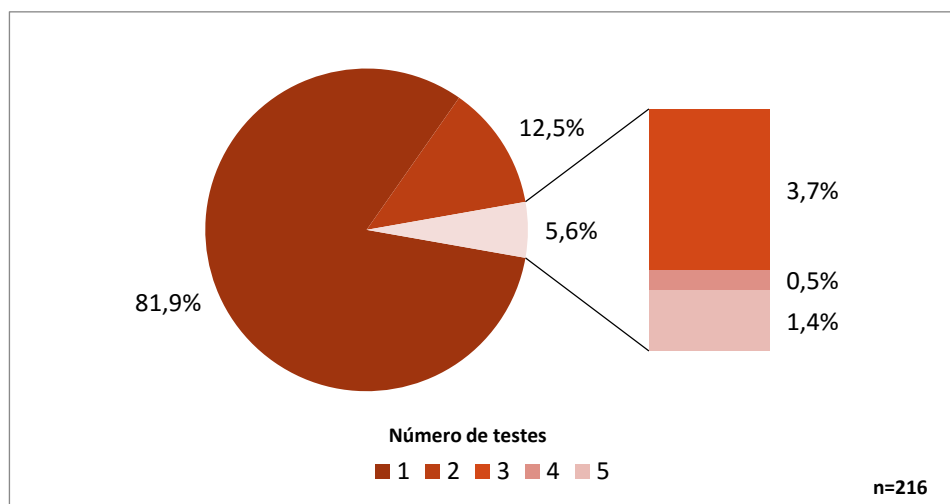


Gráfico 4 - Percentagem de indivíduos por número de testes diagnósticos compatíveis com ICD positiva, de 2013 a 2015, no CHLN.

Foram detetados 12 casos de aprovação da utilização da fidaxomicina no período de estudo, o que corresponde à utilização deste tratamento em 3,8%, 3,3% e 2,4% dos casos nos anos de 2013, 2014 e 2015, respetivamente. Dada a impossibilidade de acesso a dados clínicos que permitissem realizar a análise foram excluídos três casos. De ressaltar que um mesmo indivíduo realizou duas vezes fidaxomicina. Em todos os episódios de utilização deste fármaco o teste de diagnóstico revelou ICD positiva (teste da glutamato desidrogenase positivo e deteção de toxinas livres), excetuando um caso em que o teste diagnóstico foi possível para ICD (teste glutamato desidrogenase positivo, com deteção do gene de toxinas sem deteção de toxinas livres).

A amostra foi composta por cinco indivíduos do sexo masculino e três do sexo feminino. A idade média foi $73,9 \pm 4,7$ anos (mínimo 67 e máximo 81). Identificou-se que esta população apresentava múltiplas comorbilidades, destacando patologia cardiovascular, doença renal crónica, neoplasias hematológicas e patologia neurológica (**Gráfico 5**). Além disso, metade dos doentes encontravam-se imunodeprimidos.

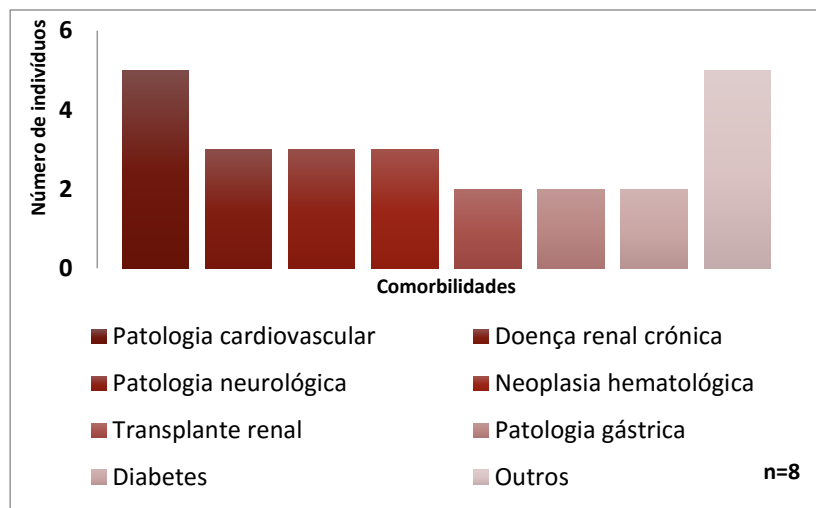


Gráfico 5 – Frequência de comorbilidades presentes nos doentes que realizaram fidaxomicina para tratamento da ICD, de 2013 a 2015, no CHLN.

Relativamente aos fatores de risco mais frequentemente identificados na ICD, constatou-se que em todos os casos foi realizada antibioterapia prévia. Analisando com maior detalhe este parâmetro, verificou-se que em média, nos três meses que antecederam a utilização de fidaxomicina, teriam sido realizados $4,3 \pm 2,4$ antibióticos (mínimo 1, máximo 10), que incluíram terapêutica para episódios prévios de ICD. Relativamente às classes mais utilizadas, destacam-se as penicilinas e os carbapenemes, como é evidenciado no **Gráfico 6**. Os motivos para a realização de antibioterapia prévia foram: infeção urinária (quatro casos), infeção respiratória (dois casos), neutropenia febril (um caso), pancitopenia secundária a quimioterapia (um caso), infeção cutânea (dois casos), endocardite (um caso) e ICD (seis casos). O tempo entre o fim da antibioterapia e o início da sintomatologia compatível com ICD foi de $10,2 \pm 13,1$ dias (mínimo 0, máximo 48).

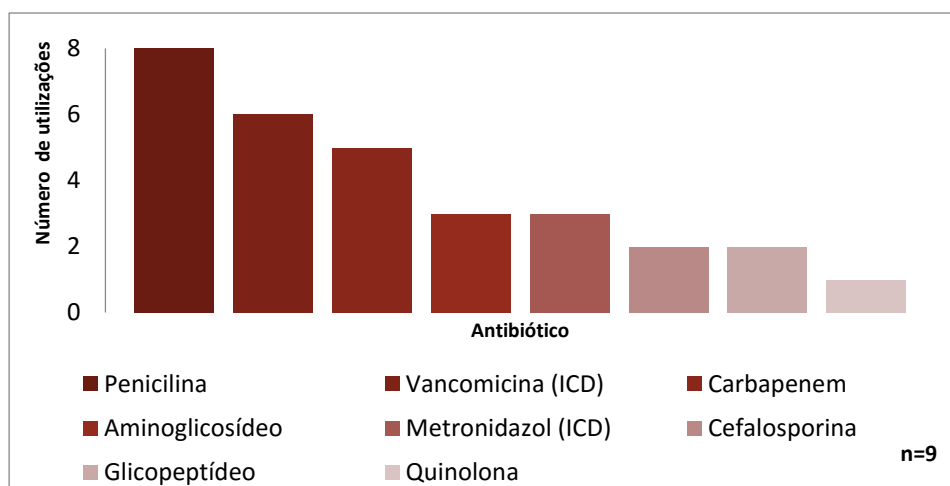


Gráfico 6 – Frequência de utilização de antibioterapia por classe de antibiótico, nos três meses anteriores ao tratamento da ICD com fidaxomicina, de 2013 a 2015, no CHLN.

No que diz respeito a outros fatores de risco, verificou-se que o número de internamentos nos últimos seis meses foi de $2,8 \pm 2,5$ (mínimo 0, máximo 7), sendo que 55,6%

dos casos apresentavam um internamento no último mês e 55,6% apresentavam um internamento prolongado (superior a quatro semanas).

Quanto à caracterização do episódio em que foi utilizada a fidaxomicina, verificou-se que, relativamente à caracterização da gravidade (de acordo com os critérios presentes na Tabela 2), em quatro casos a doença classificava-se como ligeira a moderada, em três casos foi grave e nos restantes dois foi grave e complicada. O número de episódios prévios de ICD (**Gráfico 7**) foi, em média, $2,0 \pm 1,7$ episódios (mínimo 0 e máximo 5). Não foi realizada fidaxomicina em casos de 1ª recorrência.

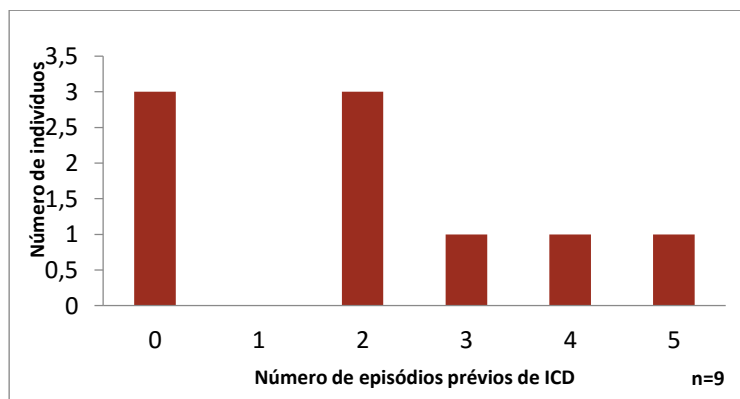


Gráfico 7 – Número de episódios de ICD prévios à realização de fidaxomicina para tratamento da ICD, de 2013 a 2015, no CHLN.

Verificou-se a utilização de antibioterapia concomitante ao tratamento com a fidaxomicina em cinco casos (**Gráfico 8**), cujos motivos foram: infeção urinária, infeção respiratória, infeção cutânea, choque séptico e neutropenia febril. Verificou-se que dois indivíduos realizaram apenas um antibiótico concomitante ao tratamento para a ICD, em dois casos foram usados dois antibióticos concomitantes e num caso foram realizados três antibióticos.

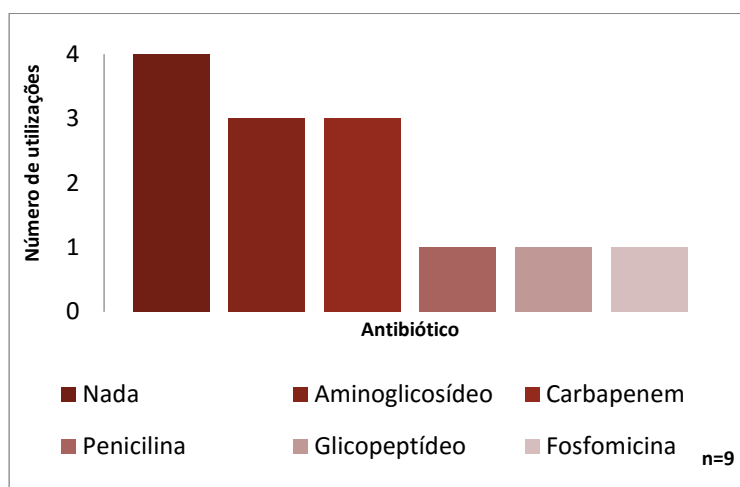


Gráfico 8 – Frequência de utilização de antibioterapia, por classe de antibióticos, concomitante à realização de fidaxomicina para tratamento de ICD, de 2013 a 2015, no CHLN.

Analisando o que motivou a realização da fidaxomicina para o tratamento da ICD, verificou-se que a mesma se deveu a uma ausência de resposta ao tratamento realizado inicialmente em três casos, os quais correspondem aos três casos de utilização de fidaxomicina na ausência de episódios prévios de ICD. Nos restantes seis casos a utilização da fidaxomicina foi por recorrência múltipla, sendo que todos realizaram vancomicina em pulsos (125mg PO de 3 em 3 dias, durante 30 dias) em episódio prévio àquele em que foi feito o tratamento com fidaxomicina.

Avaliando a resposta ao tratamento com fidaxomicina (200mg PO, de 12 em 12 horas, durante 10 dias), verificou-se que a remissão da sintomatologia deu-se em média $2,7 \pm 1,9$ (mínimo 1, máximo 7) dias após início da terapêutica.

Quanto à evolução clínica após a utilização da fidaxomina no tratamento da ICD (Gráfico 9), verificou-se que 22,2% (dois casos) faleceram à data da análise, 7 e 64 dias após a remissão da sintomatologia, tendo sido a causa da morte outra que não a ICD para ambos os casos. Os casos de recorrência corresponderam a 33,3% dos casos, dois deles com recorrência a curto prazo (aos 13 e 16 dias) e uma mais tardia (aos 128 dias). Os restantes 44,4% (4 casos) encontravam-se vivos à data da análise, continuando livres de doença após a terapêutica com fidaxomicina. Não foi detetado nenhum caso de falecimento atribuível a ICD após utilização da fidaxomicina.

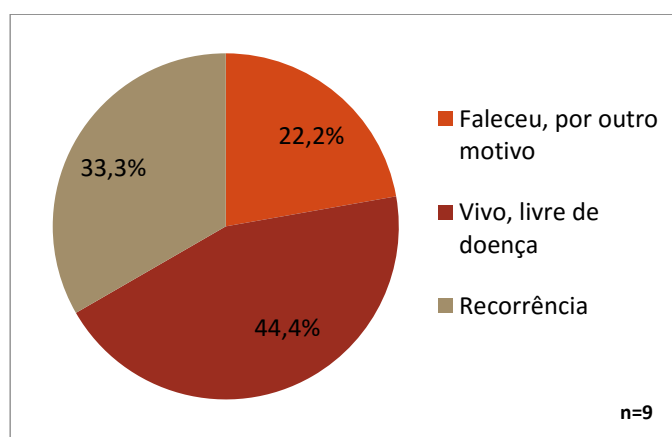


Gráfico 9 – Evolução clínica após tratamento com fidaxomicina para ICD, de 2013 a 2015, no CHLN.

Correlacionando o número de episódios de ICD prévios à utilização da fidaxomicina e a evolução clínica verificou-se que os dois casos em que os doentes faleceram se tratavam de primeiros episódios de ICD. As recorrências ocorreram após a utilização da fidaxomicina num primeiro episódio de ICD, numa 3ª recorrência e numa 4ª recorrência. Já os doentes livres de doença apresentavam-se na 2ª recorrência em três casos e na 5ª recorrência em um caso.

Discussão e Conclusões

Estudos realizados em Portugal revelaram uma incidência de ICD de 15,41/10000 internamentos em 2007⁹. A nível europeu, nos anos de 2011 e 2012, foi apurada uma incidência média de 16,4/10000 internamentos¹⁰. Os números apurados nos anos de estudo corroboram a preocupação com a incidência crescente da Infecção por *Clostridium difficile*^{5,6} ao se constatar, uma média para os três anos avaliados (2013 a 2015) uma incidência média de 22,0±1,7/10000 internamentos, valor superior ao da literatura para anos anteriores. De ressaltar que a incidência para cada ano avaliada de forma independente revelou que em 2013 a incidência foi de 24,4/10000 internamentos, em 2014 de 21,2/10000 internamentos e em 2015 de 20,2/10000 internamentos, o que corresponde a uma incidência decrescente, mas ainda assim, sempre com valores acima dos relatados na literatura.

A taxa de recorrência identificada no período de 2013 a 2015 no CHLN baseada apenas nos testes de diagnóstico que indicam ICD positiva foi de 18,1% (**Gráfico 4**), a qual se enquadra no panorama mundial de recorrência (15-35%)⁵. Admite-se que a percentagem de recorrência esteja subestimada uma vez que poderão ter existido testes positivos para o mesmo indivíduo em anos anteriores ou posteriores aos da análise.

De toda a população com ICD a fidaxomicina foi utilizada em 12 casos. Quanto à caracterização dos indivíduos que realizaram esta terapêutica identificou-se que os mesmos apresentavam múltiplos fatores de risco^{2,5}. A terapêutica antibiótica prévia apresenta-se como principal fator de risco em vários estudos⁵ e estava presente em todos os indivíduos analisados. Das classes antibióticas que mais frequentemente se associam a ICD destacam-se as cefalosporinas por apresentarem o maior risco¹¹, sendo que a sua utilização ocorreu apenas em dois casos, com maior frequência de utilização de penicilinas e carbapenemes, aos quais não se reconhece uma relevância tão significativa no aumento de risco de ICD. É de salientar que a população em que o tratamento foi utilizado apresentava uma idade avançada (todos os doentes apresentavam mais de 65 anos) assim como múltiplas comorbilidades (incluindo imunossupressão em metade dos indivíduos) e vários internamentos. Todas estas condições conferem a esta população um elevado risco de ICD, bem como recorrência da doença.

Relativamente à terapêutica com fidaxomicina, foi analisada a sua utilização em nove casos, tendo-se verificado que o seu uso ocorreu para casos de diferentes gravidades, tanto em primeiros episódios como em casos de recorrência múltipla (máximo na 5ª recorrência) (**Gráfico 7**). A sua utilização em casos de recorrência ocorreu sempre após a realização de vancomicina em pulsos (125mg PO, de 3 em 3 dias, durante 30 dias) em episódio prévio de ICD.

Verificou-se que foi realizada antibioterapia concomitante ao tratamento com fidaxomicina em quatro casos. Uma vez que a antibioterapia constitui um fator de risco importante para a ICD, é importante que seja evitada a sua utilização concomitante à

realização do tratamento da ICD ou, na presença de foco infeccioso evidente, deverá optar-se por classes com menor risco, de menor espectro e/ou dirigidas ao agente infeccioso. Poderá ainda ponderar-se o prolongamento do tratamento para ICD enquanto se mantiver antibioterapia para infeção concomitante.

No que diz respeito à evolução clínica após a realização da fidaxomicina para o tratamento da ICD, verificou-se que 44,4% dos doentes ficaram livres de doença após a realização deste tratamento, tendo sido utilizada em três casos numa 2ª recorrência e em um caso numa 5ª recorrência. Apesar do reduzido número de utilizações deste fármaco, é importante salientar o bom resultado verificado aquando da utilização da fidaxomicina em 2ª recorrência. As recorrências após realização de fidaxomicina verificaram-se num primeiro episódio, 3ª e 4ª recorrência. Dois indivíduos faleceram após a administração de fidaxomicina, por outro motivo que não a ICD.

Como limitações deste estudo salienta-se a utilização exclusiva da positividade de testes diagnósticos como indicador de infeção por *C. difficile* para o cálculo da incidência e recorrência de ICD no CHLN de 2013 a 2015. Seria desejável a integração de dados clínicos que corroborem este diagnóstico. No que diz respeito à avaliação do tratamento da ICD com fidaxomicina destaca-se o reduzido número da amostra para que seja possível obter conclusões acerca do mesmo.

No entanto, este trabalho poderá servir de base para realização de um estudo comparativo dos vários tratamentos utilizados na ICD. É fundamental a realização de mais trabalhos que permitam comparar os vários tratamentos disponíveis que permitam esclarecer o seu melhor posicionamento nos algoritmos de tratamento desta infeção. Destaco a importância da realização destes trabalhos em casos de recorrência, em doentes com múltiplos fatores de risco ou em casos de necessidade de manter antibioterapia por outro motivo durante a realização do tratamento da ICD.

Bibliografia

1. Gerding DN, Johnson S. *Clostridium difficile* Infection, Including Pseudomembranous Colitis. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: Mc Graw Hill; 2015:857-61.
2. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (Apic). Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. USA; 2013. http://apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/59397fc6-3f90-43d1-9325-e8be75d86888/File/2013CDiffFinal.pdf (acedido a 21 de novembro de 2015).
3. Goldberg EJ, Bhalodia S, Jacob S, et al. *Clostridium difficile* infection: A brief update on emerging therapies. *Am J Heal Pharm*. 2015;72(12):1007-12.
4. Planche TD, Davies K a., Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: A prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:936-45.
5. Shields K, Araujo-Castillo R V., Theethira TG, Alonso CD, Kelly CP. Recurrent *Clostridium difficile* infection: From colonization to cure. *Anaerobe*. 2015;34:59-73.
6. Bispo M. Aumento alarmante da incidência da diarreia associada ao *Clostridium difficile* em Portugal. *GE Port J Gastreenterologia*. 2012;19:11-2.
7. D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1386-93.
8. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IAO. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2892-900.
9. Vieira AM. Diarreia Associada a *Clostridium difficile* num Hospital central. *GE Port J Gastreenterologia*. 2010:21-8.
10. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016.
11. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:881-91.
12. Cardoso C, Freire R, Duarte J, et al. Determinação das diferentes estirpes de *Clostridium difficile* num grupo de doentes com infecção causada por esta bactéria. *GE J Port Gastroenterol*. 2014;20:250-4.

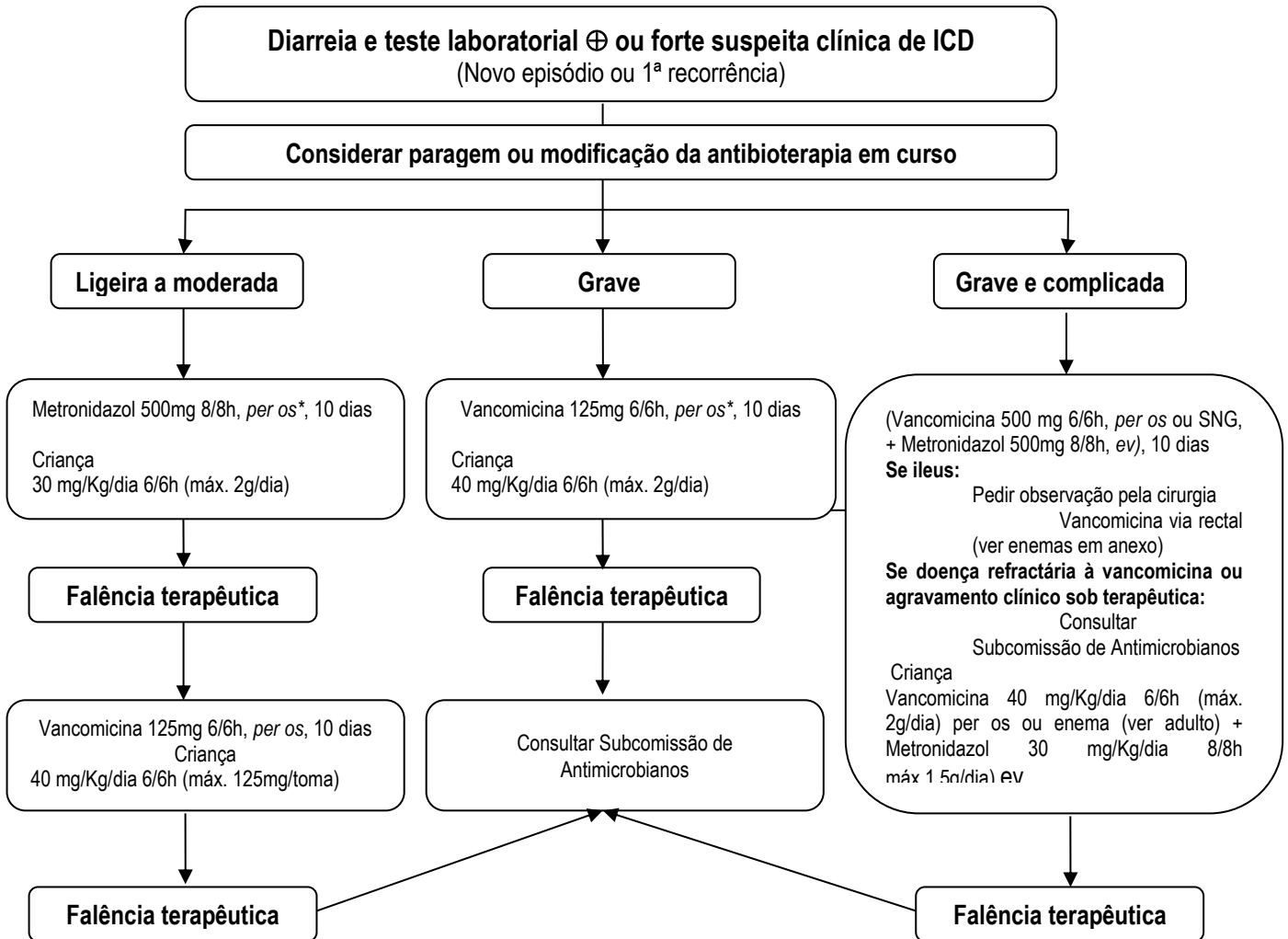
13. Silva JD, Veloso N, Godinho R, Rosa I, Gonc L. Diarreia associada ao *Clostridium difficile* - Casuística de 8 anos. *GE J Port Gastroenterol*. 2014;19:284-9.
14. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:S19-S31.
15. Surawicz CM. *Clostridium Difficile* Infection: Risk Factors, Diagnosis and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015;13:121-9.
16. Mergenhagen K a., Wojciechowski AL, Paladino J a. A review of the economics of treating *Clostridium difficile* infection. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:639-50.
17. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55.
18. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S77-S87.
19. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1-26.
20. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
21. Vaishnavi C. Fidaxomicin - the new drug for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Res*. 2015;141:398-407.
22. Kocielek LK, Gerding DN. Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:150-60.
23. Di X, Bai N, Zhang X, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;9:339-49.
24. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0137252.
25. O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Infection*. 2014;42:43-59.
26. Carmo J, Marques S, Chapim I, et al. Leaping Forward in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection : Update in 2015. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22:259-67.

27. Leong C, Zelenitsky S. Treatment strategies for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66:361-8.
28. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*. 2012;55:132-42.
29. Biswas JS, Patel A, Otter JA, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect*. 2015;90:2012-5.
30. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2012;55:93-103.
31. Eyre DW, Babakhani F, Griffiths D, et al. Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with *Clostridium difficile*. *J Infect Dis*. 2014;209:1446-51.
32. Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
33. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation : current clinical efficacy and future prospects. 2015:285-91.
34. Ünal CM, Steinert M. Novel therapeutic strategies for *Clostridium difficile* infections. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20:269-85.

Anexos

Anexo A

Fluxograma terapêutico da infecção por *Clostridium difficile* presente nas Recomendações para o diagnóstico e tratamento da infecção por *Clostridium difficile*, elaboradas pelo GCL-PPCIRA do CHLN.



*Se ausência de via oral, utilizar metronidazol ev, até recuperação da via oral. A vancomicina por via parentérica é ineficaz.

